

University of Groningen

## De atypische mitose als kenmerk bij het klassificeren van plaveiselcelafwijkingen van de cervix uteri.

Pieters, Wilhelmus Johannes Leonardus Maria

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1987

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Pieters, W. J. L. M. (1987). *De atypische mitose als kenmerk bij het klassificeren van plaveiselcelafwijkingen van de cervix uteri. Een evaluatie van morfologische criteria.* s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

CIS. In dit verband  
t aantal cellen met  
5c in een proces,  
aneuploidie.

aangetoond dat de  
hoog-ploïde cellen,  
or de reeds vastge-  
neuploidie (Fu e.a.  
i e.a. 1984; Winkler  
gevonden dat door  
e intra-epitheliale  
ploïde cellen beter  
raditionele histolo-  
gische CIN klassen  
psplitsing mogelijk  
hoog-ploïde cellen

hoge ploïdie gevon-  
cervicale intra-epithe-  
en met een oplopend  
erdeling van CIN I/II  
AMF negatieve afwij-  
bij de AMF positieve  
met veel cellen met  
de CIN III, terwijl  
ssen meestal slechts

ft uit AMF positieve  
dikwijls veel hoog-  
ft geringe aantallen  
y CIN I/II. Gezien  
ïdie en dit laatste  
cludeerd dat AMF  
et name binnen de  
worden onderschei-  
ch benaderd kunnen  
t in een prospectief

## XI. ALGEMENE SAMENVATTING EN CONCLUSIES.

Het proefschrift behelst een studie over de histologische diagnos-  
tiek van plaveiselcelafwijkingen van de cervix. Aan de orde  
komen een onderzoek naar de reproduceerbaarheid bij de tradi-  
tionale histologische klassificatie van met name cervicale intra-  
epitheliale neoplasieën (CIN) en een onderzoek naar de mogelijk-  
heid door middel van mitosetyping deze traditionele klassifica-  
tie voor wat betreft het onderscheiden van prognostisch gunstige  
en ongunstige CIN aan te vullen.

Het proefschrift bestaat uit twee delen : een literatuurstudie  
en een eigen onderzoek.

De literatuurstudie gaat in eerste instantie in op de voorspelbaar-  
heid van het biologische gedrag van de traditioneel te onderschei-  
den intra-epitheliale voorstadia van het plaveiselcelcarcinoom.

De problemen bij deze indeling zijn :

- de benoeming van de stadia is niet uniform. Dit omdat

- a) verschillende eigenschappen welke bij de indeling in stadia  
gebruikt worden onafhankelijk van elkaar kunnen optreden en  
ook bij niet premaligne afwijkingen worden aangetroffen

- b) de definities van de intra-epitheliale processen en het micro-  
invasieve carcinoom niet eenduidig zijn.

- invasieve carcinomen kunnen zich ontwikkelen via het spectrum  
van intra-epitheliale afwijkingen, maar ze kunnen ook recht-  
streeks uit minder ernstige intra-epitheliale stadia ontstaan :  
het biologische gedrag is niet zondermeer af te leiden uit het  
morfologische beeld.

De progressiekans van de intra-epitheliale voorstadia bij de  
individuele patiënte is dan ook een statistisch gegeven, waarbij,  
volgens de traditionele opvatting de kans op progressie toeneemt  
naarmate het morfologische beeld ernstiger is.

In tweede instantie (hoofdstuk V) gaat de literatuurstudie uitge-  
breid in op twee methodieken die deze min of meer onzekere  
progressiekans bij de individuele patiënte nader kunnen precise-  
ren. Het betreft de typering van het humaan papillomavirus  
door middel van DNA in situ hybridisatie en het bepalen van  
het cellulaire DNA gehalte van het proces. Het blijkt dat de  
humane papillomavirussen (HPV) voor wat betreft de cervicale  
plaveiselcelafwijkingen in 2 groepen verdeeld kunnen worden :

- de HPV typen 6 en 11, welke met name voorkomen bij condylo-  
men en minder ernstige CIN en aanleiding geven tot polyploidie  
van de plaveiselcelafwijkingen. Het virus is episomaal gelegen.  
Bij vervolgonderzoek blijken de intra-epitheliale processen met  
deze HPV typen tot regressie te neigen.

- de HPV typen 16, 18, 31 en 33 komen voor bij de ernstige CIN en bij het invasieve plaveiselcelcarcinoom van de cervix, waarbij ze geïntegreerd kunnen zijn in het gastheer DNA. De intra-epitheliale processen met deze virustypen zijn aneuploïd en blijken bij follow up te persisteren of tot progressie te neigen. Op grond van cellulair DNA gehalte kunnen intra-epitheliale plaveiselcelafwijkingen verdeeld worden in di- of polyplloïde processen enerzijds en in aneuploïde afwijkingen anderzijds.
- de di- en polyplloïde processen worden met name onder de minder ernstige CIN klassen gevonden en neigen tot regressie.
- de aneuploïde afwijkingen komen met name voor bij CIN III. Deze processen persisteren en neigen tot progressie.

Met beide methodieken is derhalve de progressiekans van het individuele proces nader te preciseren. Zowel de CIN, waarin de HPV typen 16, 18, 31 of 33 voorkomen, als de aneuploïde CIN gaan gepaard met atypische mitosefiguren (AMF) met name van multipolaire en de driegroepsdelingen. Het typeren van de mitosen in de intra-epitheliale plaveiselcelafwijkingen van de cervix zou zo de progressiekans van het proces nader kunnen aanduiden.

Het literatuuronderzoek wordt tenslotte samengevat in een serie morfogenetische modellen, resulterend in een schema, waarin het type mitose een belangrijke plaats heeft (hoofdstuk VI).

Het eigen onderzoek begint met het zoeken naar aanwijzingen dat plaveiselcelafwijkingen van de cervix met atypische mitosen ongunstiger zijn dan die zonder deze delingen (hoofdstuk VII). Daarbij is gebruik gemaakt van 96 exconisatiepreparaten.

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat :

- het percentage AMF positieve afwijkingen toeneemt naarmate de histologische klassificatie ernstiger is. In deze serie zijn alle micro-invasieve carcinomen AMF positief. Bij de geringe dysplasie worden alleen normale delingen gevonden.
- de uitbreiding van de AMF positieve processen is significant groter als van de AMF negatieve afwijkingen. Ook binnen één CIN klasse blijft het verschil significant. De AMF positieve processen komen overeen met de mediane uitbreiding van het micro-invasieve carcinoom. De AMF negatieve afwijkingen tonen, ook in de hogere CIN klassen, een mediane uitbreiding, overeenkomend met die van de geringe dysplasie.
- de AMF positieve processen tonen gemiddeld in 96% van de gevallen cryptinvasie tegenover 33% bij de AMF negatieve afwijkingen. Hierbij geldt echter wel dat neiging tot cryptin-

vasie bij de AMF pc CIN klasse lager is en ( toeneemt naarmate h CIN klasse blijft ech positieve processen gr. Op grond van deze be zingen zijn dat door ( van mitosetyping ag onderscheiden kunnen v Hoofdstuk VIII is een klassificatie van cerv onderzoek werden de geklassificeerd. De re matige overeenstemm klassificaties en de goede tot geringe ( werden in geen enk ook de afgrenzing va epitheelproliferaties is

In hoofdstuk IX wor de 10 pathologen op teneinde na te gaan rium is. Hierbij bere stemming met de c jaar ervaring was c dit onderzoek met 7 logen bereikten nu met de consensus, overeenkomst lieter mitosefiguren, nada een morfologisch he

Hoofdstuk X omva ale processen uit VIII en IX, waarv waarvan nog mate van het cellulaire Bepaald is het aa gelijk aan 5c (5 Vervolgens is nag voorkomen bij CI processen. Op b ploïdie klassen,

en voor bij de ernstige  
carcinoom van de cervix,  
het gastheer DNA. De  
rustypen zijn aneuploïde  
tot progressie te neigen.  
kunnen intra-epithelia-  
le in di- of polyploïde  
afwijkingen anderzijds.  
niet met name onder de  
neigen tot regressie.  
naam voor bij CIN III.  
progressie.

progressiekans van het  
Zowel de CIN, waarin  
nen, als de aneuploïde  
mitosefiguren (AMF) met  
afwijkingen. Het typeren  
van de afwijkingen  
van het proces nader

is samengevat in een  
rend in een schema,  
plaats heeft (hoofdstuk

ken naar aanwijzingen  
met atypische mitosen  
figuren (hoofdstuk VII).  
conisatiepreparaten.

dat :  
figuren toeneemt naar-  
mer is. In deze serie  
positief. Bij de geringe  
vonden.

processen is significant  
gen. Ook binnen één  
De AMF positieve  
uitbreiding van het  
negatieve afwijkingen  
mediane uitbreiding,  
asie.

gemiddeld in 96% van  
bij de AMF negatie-  
neiging tot cryptin-

vasie bij de AMF positieve processen afneemt naarmate de  
CIN klasse lager is en dat deze bij de AMF negatieve afwijkingen  
toeneemt naarmate het proces ernstiger is. Binnen dezelfde  
CIN klasse blijft echter de mate van cryptinvasie bij AMF  
positieve processen groter dan bij AMF negatieve afwijkingen.  
Op grond van deze bevindingen is geconcludeerd dat er aanwij-  
zingen zijn dat door opsplitsing van de CIN klassen met behulp  
van mitosetyping agressieve en minder agressieve afwijkingen  
onderscheiden kunnen worden.

Hoofdstuk VIII is een onderzoek naar de uniformiteit van de  
klassificatie van cervicale intra-epitheliale neoplasieën. In het  
onderzoek werden door 10 pathologen 100 conusdoorsneden  
geklasseerd. De resultaten laten zien dat er gemiddeld een  
matige overeenstemming wordt gevonden tussen de individuele  
klassificaties en de consensusdiagnose met een variatie van  
goede tot geringe overeenkomst. Micro-invasieve carcinomen  
werden in geen enkel geval eenstemmig gediagnostiseerd en  
ook de afgrenzing van CIN ten opzichte van niet neoplastische  
epitheelproliferaties is niet uniform.

In hoofdstuk IX wordt het onderzoek beschreven, waarin door  
de 10 pathologen op dezelfde 100 coupes de mitosen typeren,  
teneinde na te gaan of AMF een morfologisch herkenbaar crite-  
rium is. Hierbij bereikten alle pathologen een matige overeen-  
stemming met de consensus. Nadat door drie pathologen een  
jaar ervaring was opgedaan met het typeren van mitosen, is  
dit onderzoek met 7 pathologen herhaald. De drie ervaren patho-  
logen bereikten nu een goede tot bijna perfecte overeenkomst  
met de consensus, terwijl de overige 4 gemiddeld een matige  
overeenkomst lieten zien. Geconcludeerd werd dat atypische  
mitosefiguren, nadat ervaring met het typeren is opgedaan,  
een morfologisch herkenbaar criterium vormen.

Hoofdstuk X omvat een DNA analyse van de 72 intra-epitheli-  
ale processen uit de serie coupes gebruikt in de hoofdstukken  
VIII en IX, waarvan de mitosen konden worden getypeerd en  
waarvan nog materiaal ter beschikking was voor de bepaling  
van het cellulaire DNA gehalte. Het betrof 72 doorsneden.  
Bepaald is het aantal cellen met een DNA waarde groter of  
gelijk aan 5c (5 maal het DNA gehalte van een haploïde cel).  
Vervolgens is nagegaan de mate waarin deze hoog-ploïde cellen  
voorkomen bij CIN III, CIN I/II en AMF positieve en negatieve  
processen. Op basis van de in het onderzoek onderscheiden  
ploïdie klassen, gebaseerd op bepaalde aantallen hoog-ploïde

cellen, is er geen significant verschil tussen de CIN I/II en de CIN III. De AMF positieve en AMF negatieve processen worden op basis van deze ploëdie klassen wel significant van elkaar onderscheiden.

Bij opsplitsing van de CIN III klasse in AMF positieve en AMF negatieve processen blijken bij de AMF positieve CIN III significant meer afwijkingen met veel hoog-ploëde cellen voor te komen dan bij de AMF negatieve CIN III. Hetzelfde wordt gezien bij de CIN I/II groep : de AMF positieve CIN I/II toont een significant verschil met de AMF negatieve CIN I/II op basis van het aantal afwijkingen met veel hoog-ploëde cellen. Geconcludeerd is dat door middel van mitosetyping de CIN klassen kunnen worden opgesplitst, waarbij de AMF positieve afwijkingen, ongeacht de CIN klassificatie, in een hoog percentage processen tonen met veel hoog-ploëde cellen. De AMF negatieve processen tonen een lagere frequentie van hoog-ploëde cellen, op een niveau vergelijkbaar met dat van de CIN I/II.

Op basis van de frequentie waarmee AMF positieve afwijkingen voorkomen bij de verschillende CIN klassen, de mate van uitbreiding ervan, de neiging tot cryptinvasie en de relatie tot hoog-ploëde cellen suggereren dat de mitosetyping van belang kan zijn bij het nader preciseren van de prognose van cervicale intra-epitheliale neoplasieën van de cervix, uitgedrukt in de traditionele klassificaties.

Suggesties om dit verder na te gaan zijn :

- een uitgebreider onderzoek naar de herkenbaarheid van atypische delingen, ook uit te voeren door cytologische analisten.
- een onderzoek naar de representativiteit van colposcopisch gerichte bipten voor wat betreft het voorkomen van atypische delingen.
- een onderzoek naar de relatie tussen atypische delingen en de typen humaan papillomavirus.
- een nadere analyse van de ploëdie van processen met atypische mitosen door een selectieve materiaalwinning.
- een prospectieve studie van patiëntes met intra-epitheliale cervicale neoplasieën, waarbij bij de diagnostiek de mitosen van het proces getypeerd zijn.

## SUMMARY.

### THE IN THE

AN F

The purpose of  
cal mitotic  
to predict t  
plasia (CIN).

An extensive  
flaws of cor  
gression or  
of human pap  
DNA content  
as compared  
Involvement  
polyploid (2  
condylomatou  
(CIN I/II)  
presence of  
stemlines (C  
a DNA conte  
dysplasia a  
of progres  
types 16,  
morphologic  
mitotic fi  
multipolar  
that takin  
evaluation

Throughout  
specimens  
on the b  
to encomp  
ranging  
it was s  
leled th  
in all o